

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

Rec'd PCT/PTO 21 JAN 2005

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
26. Februar 2004 (26.02.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

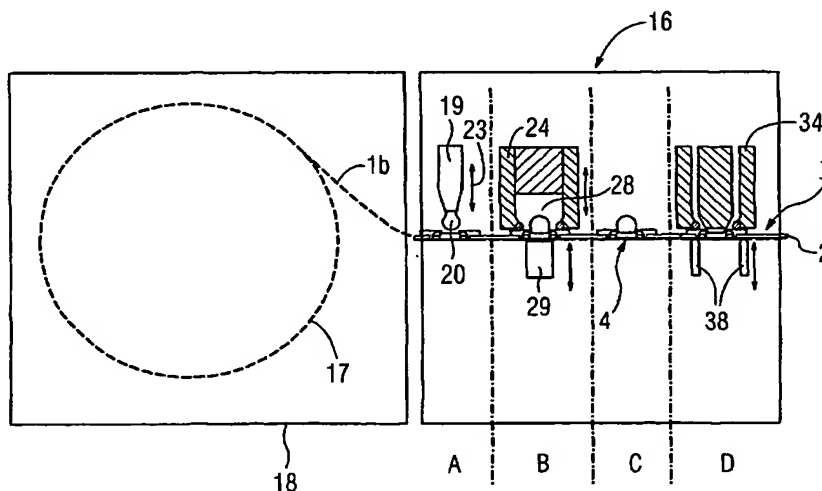
WO 2004/017074 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: G01N 35/00, B01J 19/00
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2003/002444
- (22) Internationales Anmeldedatum:
21. Juli 2003 (21.07.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
102 33 212.6 22. Juli 2002 (22.07.2002) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): SIEMENS AKTIENGESellschaft [DE/DE]; Wittelsbacherplatz 2, 80333 München (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STANZEL, Manfred [DE/DE]; Taunusstrasse 100, 91056 Erlangen (DE). GUMBRECHT, Walter [DE/DE]; In der Röte 1, 91074 Herzogenaurach (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: SIEMENS AKTIENGESellschaft; Postfach 22 16 34, 80506 München (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): CA, CN, JP, US.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).
- Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR PERFORMING HIGH-THROUGHPUT ANALYSES AND DEVICE FOR CARRYING OUT THIS METHOD

(54) Bezeichnung: VERFAHREN FÜR HOCHDURCHSATZANALYSEN UND VORRICHTUNG ZUR DURCHFÜHRUNG DES VERFAHRENS



(57) Abstract: The invention relates to a method for performing a high-throughput analysis, according to which processing simultaneously ensues in a continuous manner at a number of work stations (A, B, C, D). In order to improve the sample throughput, the invention provides that a support (2, 2a), which comprises a multitude of spots (11), particularly a number of spot arrays (11, 11a), is used that is moved in a timed manner through the work stations (A, B, C, D). The corresponding device comprises a bio-chip arrangement (1) having a multitude of spots (11), particularly a number of spot arrays (11, 11a) that are arranged in an interspaced manner on a common support (2, 2a) made of a flat material.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren für eine Hochdurchsatzanalyse, bei dem im Durchlauf an mehreren Arbeitsstationen (A, B, C, D) gleichzeitig gearbeitet wird. Erfindungsgemäss wird zum verbesserten Probendurchsatz ein eine Vielzahl von Spots (11), insbesondere mehrere Spot-Arrays (11, 11a), aufweisender Träger (2, 2a) verwendet, der getaktet durch die Arbeitsstationen (A, B, C, D) bewegt wird. Die zugehörige Vorrichtung umfasst eine Biochip-Anordnung (1) mit einer Vielzahl von Spots (11), insbesondere mehreren Spot-Arrays (11, 11a), die auf einem gemeinsamen Träger (2, 2a) aus Flachmaterial mit gegenseitigem Abstand angeordnet sind.

Beschreibung

Verfahren für Hochdurchsatzanalysen und Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens

5

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren für die Hochdurchsatzanalyse und eine zugehörige Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens gemäß dem Oberbegriff des Patentanspruchs 1 bzw. 16. Die Hochdurchsatzanalyse ist als Terminus „HTS“ (= High Throughput Screening) in der biochemischen Analytik bekannt.

Ein herkömmlicher - optisch auslesbarer - Biochip umfasst einen miniaturisierten Träger, auf dessen Oberfläche ein Array kleinster Substanzmengen, sog. Spots aufgebracht ist. Die Spots enthalten an der Trägeroberfläche immobilisierte Sondenmoleküle, meist Nucleotide mit bis zu etwa 30 Basen (DNA-Chip). Im Zuge einer analytischen Untersuchung wird auf das Spot-Array eine Probenflüssigkeit aufgebracht, die Nukleinsäuren mit einer optisch wirksamen Markierung, sog. Zielmoleküle enthält. Hinsichtlich ihrer Basensequenz zu den Sondenmolekülen komplementäre Zielmoleküle lagern sich an diesen an (Hybridisierung). Nach der Entfernung nicht hybridisierter Zielmoleküle, kann das Ergebnis der Hybridisierung anhand der Markierung der Zielmoleküle optisch ausgelesen werden.

Derartige Analyseverfahren werden beispielsweise eingesetzt bei der Medikamentenentwicklung, in der Pharmakologie und Pharmakokinetik zur Erforschung der Wirkung und Nebenwirkung von Medikamenten, in der Diagnostik zur Identifizierung von Erregern und zur Bestimmung von Medikamentenresistenzen, sowie bei der Nahrungsmittelkontrolle zur Identifizierung gentechnisch veränderter Nahrungsmittel.

Bei herkömmlichen Analyseverfahren werden beispielsweise aus WO 00/73504 A2 bekannte Biochips eingesetzt, bei denen auf einem Träger in Objektglasgröße ein einziges Spot-Array vor-

handen ist. Zur Durchführung von HTS-Analysen müssen aufgrund der hohen Zahl von Einzelbestimmungen bzw. Hybridisierungen oft sehr viele Biochips vorbereitet, datenmäßig erfasst und in einem Vorratsbehälter gelagert werden. Weiterhin muss je-
5 der einzelne Biochip zu einer Analyse- und Detektionsvorrichtung transportiert werden, wo er mit Probenflüssigkeit versetzt wird. Nach Ablauf einer Reaktionszeit erfolgt ein Spülschritt, mit dem die Probenflüssigkeit wieder entfernt wird. Es folgt die Detektion bzw. das Auslesen des Analyseergebnisses und schließlich die Entfernung des verbrauchten Biochips
10 aus der Analyse- und Detektionseinrichtung. Es sind also eine Vielzahl von zeitaufwändigen Manipulationen erforderlich.

Daneben ist aus der WO 00/63705 A1 eine Anordnung und ein
15 Verfahren zum Übertragen kleiner Substanzvolumina bekannt, bei dem im Durchlauf mittels einer geeigneten Anordnung die einzelnen Spots eines Bio-Chips ortsgenau mit Reagenzien bestückt werden. Im Einzelnen sind dafür im Abstand über einem durchlaufenden Band dreidimensional bewegbare Pipetten vor-
20 handen, die aus unterschiedlichen Vorratsbehältern über Durchbrüche in einem Laufband unterschiedliche Flüssigkeitsvolumina entnehmen und an den einzelnen Spot-Punkten eines Chips ablegen. Über die Durchführung von Messungen mit solchermaßen bestückten Biochips werden hier keine Aussagen ge-
25 macht.

Vom abgehandelten Stand der Technik ausgehend ist es Aufgabe der Erfindung, ein Verfahren für Hochdurchsatzanalysen zu verbessern und eine dafür geeignete Vorrichtung zu schaffen.
30 Ziel ist es dabei insbesondere, die Anzahl der erforderlichen Manipulationsschritte und damit den Zeitaufwand für Hochdurchsatzanalysen zu verringern.

Die Aufgabe wird durch ein Verfahren gemäß Patentanspruch 1
35 und eine Vorrichtung mit einer Biochip-Anordnung gemäß Patentanspruch 16 gelöst. Weiterbildungen des Verfahrens und

der zugehörigen Vorrichtung sind in den jeweils abhängigen Ansprüchen angegeben.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren ist wesentlich, dass einzelne Arbeitsschritte gleichzeitig am sich getaktet bewegten Träger durchgeführt werden. Wenigstens ist ein Arbeitsschritt zum Zuführen der Messprobe zum Messspot und ein Arbeitsschritt zum Messen mit Zu- und Wegführen von Flüssigkeit notwendig. Weitere Arbeitsschritte beinhalten eine Temperierung und/oder Klimatisierung und ggf. Reaktionsverweilzeiten. Es lassen sich so die Messparameter „Temperatur“ und/oder „Feuchte“ einerseits, aber auch die Einflussgrößen „Art und Fluss“ der verwendeten Reagenzien andererseits gezielt einstellen.

Erfindungsgemäß wird zur Durchführung einer Hochdurchsatzanalyse eine Vorrichtung mit einer Biochip-Anordnung mit mehreren auf einem gemeinsamen Träger angeordneten Spot-Arrays verwendet. Bei herkömmlichen HTS-Analysen werden dagegen Träger verwendet, auf denen nur ein einziges Spot-Array vorhanden ist. Zur Durchführung eines Tests wird der Träger - üblicherweise mit einem Roboterarm - aus einem Magazin entnommen und einer Analyse- und Detektionsvorrichtung zugeführt. Nach beendigem Test wird der Träger daraus entnommen und entsorgt. Durch die Erfindung ist dagegen bei nur einmaliger Abfolge der genannten Manipulationsschritte eine Vielzahl von Tests möglich. Der Zeitaufwand für eine Testreihe kann daher erheblich reduziert werden.

Insbesondere aufgrund einer erfindungsgemäßen flachen Ausführungsform ist es auch möglich, Material und Volumen einzusparen, indem sich auf dem flachen Träger lediglich die Spotarrays befinden, jedoch keinerlei Mittel zur Volumenseparierung wie z.B. Plastikkavitäten, Durchflusskanäle oder Verschlussdeckel. Die genannten Mittel werden dann Systemseitig, wiederverwendbar auf den flachen Träger aufgesetzt.

Die Vielzahl der auf einem Träger vorhandenen Spot-Arrays erfordert es, dass ein einzelnes oder eine Gruppe gleichartiger Spot-Arrays unabhängig von anderen Spot-Arrays einem Test unterzogen werden können. Dies wird dadurch ermöglicht, dass

5 wenigstens ein Spot-Array von einem Hohlkörper umschlossen wird, der eine räumliche Abtrennung zu anderen Spot-Arrays herstellt. Innerhalb des so geschaffenen Raumes können dann Manipulationen vorgenommen, beispielsweise ein Spot-Array oder eine Gruppe von Spot-Arrays mit einer bestimmten Proben-

10 lösung versetzt werden, ohne dass die übrigen auf einem Träger vorhandenen Spot-Arrays davon beeinträchtigt werden. Eine räumliche Abtrennung der genannten Art kann auf technisch einfach zu realisierende Weise bewerkstelligt werden, indem ein Hohlkörper so auf den Träger aufgesetzt wird, dass er mit

15 einer Umfangswand zumindest ein Spot-Array dichtend umgrenzt. Auf diese Weise kann z.B. ein Raum geschaffen werden, der zur Klimatisierung der über einem Spot-Array vorhandenen Gasphase dient. Es können auch mehrere räumliche Abtrennungen gleichzeitig erfolgen, um einzelne Spot-Arrays oder Gruppen von

20 Spot-Arrays unterschiedlich zu behandeln. Außerdem lässt sich durch eine solche Parallelbehandlung eine weitere Zeitersparnis erreichen.

In der Regel wird die mit einem Spot-Array in Kontakt ge-

25 brachte Probenflüssigkeit nach beendiger Reaktion bzw. Hybridisierung wieder entfernt. Auch dieser Verfahrensschritt lässt sich auf verfahrenstechnisch einfache Weise mit einer räumlichen Abtrennung der geschilderten Art verwirklichen. Der Hohlkörper muss lediglich so ausgestaltet sein, dass

30 durch seinen Innenraum eine Spülflüssigkeit hindurchgeleitet werden kann. Mittels eines derartig gestalteten Hohlkörpers können auch Reagenzlösungen über das Spot-Array geleitet werden.

35 Hinsichtlich des Platzbedarfs in einem Magazin und seiner Manipulierbarkeit ist ein Träger vorteilhaft, der im wesentlichen aus einem Flachmaterial, etwa einer Kunststofffolie ge-

bildet ist. Solche Träger lassen sich mit geringem Platzbedarf in einem Magazin anordnen und zum Zwecke einer längeren Lagerung von der Umgebung abkapseln. Ganz besonders vorteilhaft ist die Verwendung eines bandförmigen Trägers aus einem flexiblen Material. Ein solcher Träger kann in Form einer Rolle in einem Magazin aufbewahrt werden, aus diesem Magazin kontinuierlich entnommen, durch eine Analyse- und Detektionsvorrichtung hindurchgeführt und anschließend wieder zu einer Rolle aufgewickelt oder in Form von Abschnitten einer Entsorgung zugeführt werden. Besonders vorteilhaft ist die Verwendung eines Trägerformates von 35 mm Breite mit einer 2-reihigen Perforation wie es in der Filmindustrie bzw. auch bereits als Träger von Chips in der Halbleiter-Technologie Verwendung findet. Neben einem kontinuierlichen Transport des Trägerbandes durch eine Analyse- und Detektionseinrichtung ist auch eine taktweise Vorschubbewegung denkbar. Während der Stillstandszeiten lassen sich dann problemlos Manipulationen am Träger bzw. an den darauf befindlichen Spot-Arrays vornehmen.

Im Rahmen der Erfindung können auf den Träger Biochips prinzipiell auf verschiedene Art verwirklicht sein. Es ist beispielsweise denkbar, dass die Spot-Arrays direkt auf das Trägermaterial aufgebracht sind, womit bereits ein Biochip definiert ist. Bei dieser Art bietet sich ein optisches Auslesen der Testergebnisse an. Insbesondere bei Verwendung eines Trägerbandes mit elektrischen Komponenten, wie z.B. Metallschichten ist eine elektrische Detektion der Testergebnisse vorteilhaft, weil sie sich in ein kontinuierlich oder taktweise arbeitendes Analyseverfahren leichter integrieren lässt als eine optische Detektion. Die einzelnen Spots der Spot-Arrays können dann z.B. direkt in kleine Kavitäten des Trägers realisiert werden. Dazu kann der flache Träger z.B. aus laminierten Schichten von mindestens einer Isolationsschicht und mindestens einer metallischen Schicht bestehen. Eine Isolationsschicht weist in Teilbereichen Öffnungen auf, sodass Kavitäten entstehen, die auf einer Seite geöffnet und auf der

gegenüberliegenden Seite durch mindestens eine Metallschicht und gegebenenfalls eine weitere Isolationsschicht geschlossen ist.

5 Die solchermaßen realisierten Mikrokavitäten von wenigen 100 μm Durchmesser dienen dann als Aufnahme für die spotspezifischen Sondenmoleküle (z.B. DNA-Fänger-Oligonukleotide). Jeder Spot ist dann mit mindestens einer Metallfläche, die als Elektrode dient, kontaktiert.

10

In anderer Realisierung der Erfindung sind die Spot-Arrays auf Chips, z.B. Silizium-Chips, aufgebracht und ihrerseits auf einem Trägermaterial montiert. Bei elektrischer Messung können die elektrischen Signale direkt vom Chip abgegriffen
15 oder vorteilhaft über eine herstellungsseitig feste elektrische Zwischen-Verbindung (z.B. dünne Bonddrähte) zwischen Chip und Metallschicht des Trägers geführt und über einen temporären elektrischen Kontakt zwischen Trägermetallisierung und Auslesegerät ausgelesen werden.

20

Zur Verfahrenssteuerung ist es zweckmäßig, wenn auf dem Träger Daten vorhanden sind, die Auskunft über die Art und Anzahl der sich auf ihm befindlichen Spot-Arrays und über die für ein bestimmtes Analyseziel notwendigen Verfahrensschritte
25 geben. Vorzugsweise sind diese Daten in wenigstens einem zusätzlichen Speicherchip (z.B. EPROM) hinterlegt.

Bei manchen Analyseaufgaben ist eine Kühlung oder Erwärmung der Spot-Arrays erforderlich. Bei der Vervielfältigung von
30 DNA durch PCR (Polymerase Chain-Reaction) beispielsweise muss zur Thermozyklisierung gekühlt und erwärmt werden. Insbesondere bei Trägern auf der Basis von Flachmaterial lässt sich dies auf einfache Weise realisieren, wenn eine Wärmezufuhr- bzw. Wärmeabfuhr von dem einem Spot-Array gegenüberliegenden Rück-
35 seitenbereich des Trägers her erfolgt. Aufgrund der Verwendung von geringen Materialstärken (z.B. 50 μm), Materialflächen (einige mm^2) und Materialien hoher Wärmeleitfähigkeit

(z.B. Kupfer, Gold) können bei kleinster Wärmekapazität schnellste und gleichzeitig energiesparendst Temperatur-Änderungen bzw. Regelungen realisiert werden. Vorzugsweise wird dies durch einen Flächenkontakt mit einem kühl- bzw. be-
5 heizbaren Körper bewerkstelligt.

Zur Durchführung der Analysen werden Reagenzien benötigt, die über geeignete Hohlkörper z. B. in Form von Durchfluss-Anordnungen über das jeweilige Spot-Array gepumpt werden kön-
10 nen.

Eine Biochip-Anordnung zur Durchführung des beschriebenen Verfahrens hat neben den bereits im Zusammenhang mit dem Analyseverfahren beschriebenen noch folgende vorteilhafte Merk-
15 male:

Die Spot-Arrays sind in einer Vertiefung des Trägers bzw. innerhalb einer Erhöhung z.B. in Form eines Polymerringes von wenigen 100 μm Höhe angeordnet, wodurch eine Applizierung von
20 Probenflüssigkeit auf ein Spot-Array erleichtert ist. Die Vertiefung verhindert, dass ggf. unter Ausnutzung von Oberflächenspannungs-Effekten Probenflüssigkeit zu benachbarten Spot-Arrays gelangen kann.

25 Prinzipiell können auf beiden Seiten eines Trägers Spot-Arrays vorhanden sein. Da jedoch auf die Spot-Arrays Probenflüssigkeit appliziert werden muss, ist es zweckmäßig, wenn diese nur auf einer Seite, nämlich der bei der Analysedurchführung nach oben weisenden Seite des Trägers angeordnet
30 sind. Die Rückseite steht dann für eine Wärmeübertragung durch Flächenkontakt zur Verfügung. Im Falle von elektrisch auslesbaren Biochips ist auf der Rückseite bzw. Unterseite des Trägers ein ausreichendes Platzangebot für die Anordnung von elektrischen Kontaktflächen und mit diesen zusammenwir-
35 kenden Kontaktelementen vorhanden.

Sämtliche Einrichtungen zur Flüssigkeitsbeaufschlagung, elektrischen Kontaktierung, Thermostatisierung, Klimatisierung sowie zur fluidischen Kontaktierung von Spül- und Reagenzlösungen können senkrecht zur Bandlaufrichtung bewegt werden um einen freien Weitertransport des Bandes zu ermöglichen.

Weitere Einzelheiten und Vorteile der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Figurenbeschreibung eines Ausführungsbeispiels anhand der Zeichnung in Verbindung mit den Patentansprüchen.. Es zeigen

Fig. 1 eine Draufsicht auf eine Biochip-Anordnung,

Fig. 2 das Detail II aus Fig. 1 in vergrößerter Darstellung,

Fig. 3 einen Querschnitt entsprechend Linie III - III in

Fig. 2,

Fig. 4 eine Draufsicht auf eine anders gestaltete Biochip-Anordnung,

Fig. 5 eine schematische Darstellung einer Vorrichtung zur Durchführung eines HTS-Analyseverfahrens,

Fig. 6 einen vergrößerten Ausschnitt aus Fig. 5,

Fig. 7 eine alternativ gestaltete Vorrichtung in einer Fig. 5 entsprechenden Darstellung und

Fig. 8/9 die Querschnitte von Trägerbändern mit direkt aufgetragenen Spots.

Fig. 1 zeigt eine Biochip-Anordnung 1. Diese umfasst einen Träger 2 aus einem Flachmaterial, beispielsweise aus einer Kunststofffolie und auf dessen einer Seite, der Analyseseite 3 angeordnete Biochips 4. Im vorliegenden Beispiel sind insgesamt 8 Biochips in zwei sich in Längsrichtung des Trägers 2 erstreckenden parallelen Reihen angeordnet. Prinzipiell ist aber eine beliebige Anordnung und Anzahl der Biochips 4 möglich. Insbesondere kann der Träger 2 wesentlich länger, nämlich in Form eines flexiblen Bandes ausgebildet sein, wie weiter unten noch erläutert wird.

Bei dem in Fig. 1 bis 3 dargestellten Ausführungsbeispiel sind die Biochips 4 elektrisch auslesbar. Sie umfassen einen auf herkömmliche Weise hergestellten Siliziumchip 5, der mit seiner einen Flachseite auf der Analyseseite 3 des Trägers 2 aufliegt. Auf die der Analyseseite 3 gegenüberliegende Rückseite 6 des Trägers 2 ist eine elektrisch leitende Schicht 7 beispielsweise aus Kupfer aufgebracht. Durch Nuten 8 ist die Schicht 7 in Kontaktflächen 9 unterteilt. Jedem Siliziumchip 5 ist eine Gruppe von Kontaktflächen 9 zugeordnet. Die Kontaktflächen 9 sind mit Hilfe von Drähten 10, sogenannten Bonding-Wires mit dem Siliziumchip elektrisch verbunden. Um dies zu ermöglichen, sind im Träger 2 Ausnehmungen 31 vorhanden, über die die elektrisch leitende Schicht 7 zugänglich ist. Neben dieser Ausgestaltung der Biochip-Anordnung 1 sind weitere Variationen möglich. Denkbar ist beispielsweise eine Fixierung des Siliziumchips nach der sogenannten Flip-Chip-Technologie.

Auf der der Schicht 7 abgewandten Seite des Siliziumchips 5 ist ein Spot-Array 11 von Mikrotröpfchen oder Spots 12 aufgebracht. Diese enthalten Sondenmoleküle, insbesondere Nucleotide mit einigen wenigen bis zu 40 Basen. In Fig. 2 und 4 sind aus zeichnerischen Gründen nur wenige Spots 12 dargestellt. In Wirklichkeit lassen sich auf einem Siliziumchip wesentlich mehr Spots 12 unterbringen. Die unterhalb der Spots 12 angeordneten Flächenbereiche des Siliziumchips 5 sind elektrisch sensitive Bereiche mit fingerartig ineinander greifenden Elektroden, was in der Figur 2 nicht dargestellt ist.

30

Vereinfacht dargestellt arbeiten die geschilderten elektrisch auslesbaren Biochips 4 z.B. wie folgt: In den Spots 12 vorhandene Sondenmoleküle werden mit Zielmolekülen hybridisiert, welche eine Markierung, z.B. Biotin, tragen. Durch einen Spülvorgang mit einer Reagenzlösung, die sog. Enzymkonjugat (z.B. Streptavidinmarkierte alkalische Phosphatase) enthält, werden nicht an die Sondenmoleküle angekoppelte Zielmoleküle

35

entfernt und gleichzeitig das Enzym „alk. Phosphatase“ an das Sonden-Zielmolekülhybrid gebunden. Durch Spülung mit einem geeigneten Enzymsubstrat, z.B. p-Aminophenyphosphat-Lösung, wird schließlich, enzymatisch katalysiert, p-Aminophenol gebildet, das an den Elektroden elektrochemisch detektiert werden kann.

Der Siliziumchip 5 ist zur Fixierung an dem Träger 2 und zum Zwecke eines mechanischen Schutzes in eine Vergussmasse 13 eingebettet. In der Oberseite 21 der Vergussmasse 13 ist eine Ausnehmung 14 vorhanden, die das Spot-Array 11 frei gibt. Der Träger 2 weist eine beidseitige, sich in Längsrichtung 15 erstreckende Perforierung 15 und eine Breite von 36 mm auf. Er hat somit das Format eines aus der Fotografie bekannten 36 mm Rollfilms. Ein solches Format wird bei der Herstellung von Chip-Modulen für Chipkarten verwendet. Zur Herstellung einer Biochip-Anordnung 1 kann daher auf diese Technologie bzw. die dafür vorgesehenen Vorrichtungen zur Bearbeitung des Trägers 2 (z.B. Laminierung von isolierenden und elektrisch leitenden Schichten) etc. zurückgegriffen werden.

Anstelle von elektrisch auslesbaren Biochips 4 kann ein Träger 2a auch direkt mit Spot-Arrays 11a gemäß Fig. 4, die optisch oder elektrisch auslesbar sind, bestückt sein (Fig. 4), worauf weiter unten noch eingegangen wird. Im Einzelnen werden dazu auf den Träger 2a Spot-Arrays 11a direkt oder z.B. in Mikrokavitäten (Abb. 8 und 9) eingebracht. Ein Biochip 4a setzt sich dann aus einem Spot-Array 11a und einem diesen zugeordneten Bereich 22 des Trägers 2a zusammen. Zur Aufbringung der Spot-Arrays 11a können hier, wie auch im Falle der elektrisch auslesbaren Biochips 4, bekannte Ink-Jet Druckverfahren eingesetzt werden. Auch im Falle der Biochip-Anordnung 1a kann eine beidseitige Perforierung 15 beim Herstellungsprozess und - wie bei der oben beschriebenen Biochip-Anordnung 1 auch - zum Transport während einer HTS-Analyse zweckmäßig sein.

Anhand der Figuren 5 bis 7 wird verdeutlicht, dass durch eine feste Zuordnung einzelner Biochips mit Messspots zum gemeinsamen Träger die Durchführung der HTS-Analyse in separaten Arbeitsschritten A bis D zugleich an unterschiedlichen Spots erfolgen kann. Durch getakteten Vorschub des Trägers 2 durchlaufen die einzelnen Spots bzw. Biochips nacheinander die einzelnen Stationen A bis D. Mit Vorgabe eines geeigneten Vorschubtaktes kann die Arbeitsgeschwindigkeit beeinflusst werden.

Zur Durchführung einer HTS-Analyse kommt ein in Fig. 5 stark vereinfacht dargestelltes Analyse- und Detektionsgerät, im folgenden kurz Analysegerät 16 genannt, zum Einsatz. In das Analysegerät 16 wird eine Biochip-Anordnung 1, 1a, 1b eingeführt und die sich darauf befindlichen Spot-Arrays analysemäßig bearbeitet. Bei dem in Fig. 5 gezeigten Ausführungsbeispiel kommt eine Biochip-Anordnung 1b zur Anwendung, die in Form eines flexiblen Bandes ausgestaltet ist. Das Band ist aufgebaut wie die in Fig. 1 gezeigte Biochip-Anordnung 1. Sie umfasst Spot-Arrays 11 mit für die jeweilige Untersuchung erforderlichen Eigenschaften und ist zu einer Rolle 17 aufgewickelt, die in einem schützenden Magazin 18 untergebracht ist. Die bandförmige Biochip-Anordnung 1b wird durch das Analysegerät 16 hindurch transportiert, wozu die beidseitige Perforation 15 hilfreich ist. Innerhalb des Analysegeräts 16 wird zunächst mit Hilfe einer Dispensiereinrichtung 19 eine Probenflüssigkeit 20 auf einen oder mehrere Biochips 4 eingebracht. Durch die in der Vergussmasse 13 vorhandene Vertiefung bzw. Ausnehmung 14 ist verhindert, dass die Probenflüssigkeit 20 seitlich wegfließen und zu anderen Biochips 4 bzw. Spot-Arrays 11 gelangen kann.

Die Dispensiereinrichtung 19 ist zweckmäßiger Weise in Form einer Pipette ausgebildet. Falls erforderlich können mehrere solcher Pipetten parallel zum Einsatz kommen, um etwa eine Gruppe von Spot-Arrays 11 mit Probenflüssigkeit 20 zu versetzen. Die Dispensiereinrichtung 19 ist im Analysegerät 16 ent-

sprechend dem Doppelpfeil 23 orthogonal zur Chip-Anordnung 1 beweglich geführt und mit unterschiedlichen Probenflüssigkeiten beschickbar.

- 5 Bei vielen Hybridisierungs- oder sonstigen, für die eingangs erwähnten Analysen anwendbaren Reaktionen ist eine relativ lange Reaktionsdauer erforderlich. Während der Reaktionsdauer besteht die Gefahr, dass die sehr geringe Menge an Probenflüssigkeit zumindest teilweise verdunstet und sich dadurch
- 10 die Konzentrationsverhältnisse in der Probenflüssigkeit 20 ändern. Auch ist nicht auszuschließen, dass sich CO₂ oder andere Gase aus der Luft in der Probenflüssigkeit 20 lösen. Aus diesem Grunde wird die Gasphase oberhalb eines Biochips 4 klimatisiert. Dazu wird ein etwa zylinderförmiger Hohlkörper
- 15 24 so auf die Biochip-Anordnung 1b aufgesetzt, dass er mit einer Umfangswand 25 wenigstens ein Spot-Array 11 dichtend umgrenzt. Zu diesem Zwecke ist an der der Chip-Anordnung 1 zugewandten Stirnseite des Hohlkörpers 25 ein Dichtring 26 angebracht, der dichtend auf der als ebene Fläche ausgebildeten Oberseite 21 der Vergussmasse 13 aufliegt. Der Hohlkörper
- 20 24 ist oberseits durch einen Formkörper 27 gegenüber der Atmosphäre abgedichtet. Zwischen dem Hohlkörper 24 und dem mit ihm zusammenwirkenden Biochip 4 ist eine Kammer 28 eingeschlossen. Diese Kammer 28 weist ein Volumen auf, das ein
- 25 Verdunsten von Probenflüssigkeit 20 allenfalls nur in einem unerheblichen Ausmaß zulässt. Außerdem kann in der Kammer 28 ein Mikroklima aufrecht erhalten werden, das eine Verdunstung verhindert.
- 30 Manche Reaktionen verlangen eine Kühlung oder Erwärmung. Dies wird mit Hilfe eines beheizten bzw. gekühlten Körpers 29 aus wärmeleitfähigem Material bewerkstelligt, welcher in Flächenkontakt mit der Unterseite 30 der Chip-Anordnung 1b bzw. der dort vorhandenen elektrischen Kontaktflächen 9 gebracht wird.
- 35 Der Körper 29 wie auch der Hohlkörper 24 sind orthogonal zur Biochip-Anordnung 1b beweglich geführt (Doppelpfeile 32 und 33).

Nach Ablauf der Reaktionsverweildauer wird die Probenflüssigkeit 20 entfernt. Dazu wird ein zweiter Hohlkörper 34 eingesetzt, durch dessen Innenraum 35 eine Spülflüssigkeit bzw. Reagenzflüssigkeit geleitet wird, wie durch die Strömungspfeile 36 (Fig. 6) angedeutet ist. Dazu können Behälter 46 und 47 vorhanden sein, die über ein Ventil 48 an die Zuführung für den Innenraum angeschlossen sind. Wesentlich ist, dass ggf. nacheinander unterschiedliche Reagenzien im Wechsel mit Spülflüssigkeit an die Messspots bringbar sind, wobei ein Behälter 49 zur Aufnahme verbrauchter Flüssigkeit vorhanden ist. Gleichermäßen kann auch wiederum eine hier nicht gezeigte Anordnung zur Temperierung der Messstelle vorhanden sein. An den Elektroden können somit definierte Potenzialänderungen erfasst werden.

Um zu verhindern, dass Spül-/Reagenzflüssigkeit zu benachbarten Biochips 4 gelangt, ist auch der zweite Hohlkörper 34 mit einem stirnseitigen Dichtring 37 ausgerüstet, der auf der Oberseite 21 der Vergussmasse 13 dichtend aufliegt. Der Hohlkörper 34 ist ebenfalls in einer orthogonal zur Biochip-Anordnung 1 verlaufenden Richtung beweglich geführt (Doppelpfeil 41). Nach bzw. auch während erfolgter Spülung mit Hilfe des Hohlkörpers 34 erfolgt eine elektrische Detektion des Analyseergebnisses mit Hilfe mindestens zweier elektrischer Abgriffe 38, welche mindestens zwei der einem Biochip 4 zugeordneten Kontaktflächen 9 kontaktieren und welche orthogonal zur Biochip-Anordnung 1 beweglich geführt sind (Doppelpfeil 39). Die Hohlkörper 24 und 34 sowie weitere (nicht dargestellte) Hohlkörper können auch zu anderen als zu den oben erwähnten Zwecken eingesetzt werden.

In Fig. 7 ist ein Ausführungsbeispiel dargestellt, bei dem eine Klimatisierung des sich oberhalb eines oder mehrerer Biochips 4 befindlichen Gasraumes durch einen Hohlkörper 40 bewerkstelligt wird, welcher die Chip-Anordnung 1 umfänglich umschließt. Lediglich an den in bzw. gegen die Vorschubrich-

tung 45 der Biochip-Anordnung 1 weisenden vorderen und hinteren Stirnseite 42 ist jeweils eine Öffnung 43 vorgesehen, um die Chip-Anordnung 1 durch den Hohlkörper 40 hindurch transportieren zu können.

5

Die Verfahrensdurchführung wird allgemein dadurch erleichtert, dass auf einer Biochip-Anordnung 1,1a bzw. auf einem Träger 2,2a Daten über die Art und Positionierung der Spot-Arrays 11,11a sowie weitere analysespezifische Daten vorhanden sind. Bei einer Biochip-Anordnung entsprechend Fig. 4 kann dies durch einen Bar-Code (nicht dargestellt) bewerkstelligt sein. Bei einer Biochip-Anordnung 1 mit elektrisch auslesbaren Biochips 4 wird zweckmäßigerweise ein Silizium-Speicherchip 44 (Fig. 1) verwendet.

15

In den Figuren 8 und 9 sind Alternativen zu den Figuren 1 bis 3 angegeben, bei denen das Trägerband unmittelbar einzelne Messspots aufweist und damit gewissermaßen selbst den Biochip 1 bildet. Im Einzelnen sind in Figur 8 Isolatorschichten 2 und Leiterschichten 9 mit einzelnen Durchbrüchen vorhanden, die jeweils einen Spot 11 bilden. Es wird eine Anordnung bestehend aus zwei Schichten mit jeweils einer Elektrode pro Spot gebildet, welche eine Messung am Spot 11 ermöglicht.

20

25

In Figur 9 ist eine Biochip-Anordnung 1 aus drei Schichten mit jeweils zwei Elektroden pro Spot gebildet. Es sind hier zwei Isolatorschichten 2 bzw. 2a und eine Leiterschicht 9 vorhanden. Damit können prinzipiell die gleichen Messungen am Messspot 11 wie in den Figuren 5 bis 7 durchgeführt werden.

30

Mit allen Ausführungsformen der Vorrichtung lassen sich hinsichtlich der Effizienz und insbesondere Probendurchsatz wesentlich verbesserte HTS-Analysen, wie es vorstehend im Einzelnen beschrieben wurde, realisieren.

Patentansprüche

1. Verfahren für eine Hochdurchsatzanalyse, bei dem Proben im Durchlauf analysiert werden und bei dem Bio-Chips mit einer
5 Vielzahl von Messstellen (Spots) verwendet werden, mit folgenden Arbeitsschritten:
- In einem ersten Arbeitsschritt (A) wird die Messflüssigkeit auf die sich auf einem Träger befindlichen Spots bzw. Biochip gebracht,
 - 10 - in einem weiteren Arbeitsschritt (D) wird die Messung durchgeführt,
 - dabei erfolgen beide Arbeitsschritte (A, D) gleichzeitig an unterschiedlichen Spots bzw. Biochips,
 - durch Bewegung des Trägers erfolgt eine fortlaufende Messung mit durch den Bewegungstakt des Bandes vorgebbaren
15 Geschwindigkeit.
2. Verfahren nach Anspruch 1, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , dass den beiden Arbeitsschritten (A, D)
20 wenigstens ein Arbeitsschritt (B, C) zur Temperierung und/oder Klimatisierung der Messproben zwischengeschaltet wird.
3. Verfahren nach Anspruch 2, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , dass ein Arbeitsschritt (B) zur Temperierung und ein Arbeitsschritt (C) als Verweilzeit der Messprobe auf dem Biochip dient.
25
4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , dass eine Temperierung bei allen der Probenzuführung folgenden Arbeitsschritten (B -
30 D), insbesondere bei der Messung (D), erfolgt.
5. Verfahren nach Anspruch 1, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , dass wenigstens ein Spot-Array (11, 11a) von
35 einem Hohlkörper (24, 34, 40) umschlossen wird, um eine räumliche Abtrennung zu anderen Spot-Arrays zu schaffen.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Hohlkörper (24, 34) so auf die Biochip-Anordnung (1, 1a, 1b) aufgesetzt wird, dass er mit einer
5 Umfangswand (25) wenigstens ein Spot-Array (11, 11a) dichtend umgrenzt.

7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Hohlkörper (24, 40) zur Klima-
10 tisierung der über einem Spot-Array (11, 11a) vorhandenen Gasphase dient.

8. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass durch den Innenraum (35) des Hohlkörpers
15 (34) eine Spülflüssigkeit geleitet wird.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass ein Träger (2, 2a) aus einem
20 Flachmaterial verwendet wird.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass eine Biochip-Anordnung (1b) mit einem
bandförmigen Träger (2, 2a) aus flexiblem Material verwendet
25 wird.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass der bandförmige Träger (2, 2a) von einer
Rolle abgewickelt und durch ein Analysegerät (16) hindurch
30 transportiert wird.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, gekennzeichnet durch, die Verwendung eines Trägers (2),
der mit elektrisch auslesbaren Biochips (4) bestückt ist.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, gekennzeichnet durch die Verwendung eines Trägers (2,
2a), auf dem analysespezifische Daten vorhanden sind.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass zur Temperatursteuerung eines Spot-Arrays (11, 11a) bzw. einer dort stattfindenden Reaktion von dem dem Array gegenüberliegenden Rückseitenbereich des Trägers (2, 2a) her Wärme zu- bzw. abgeführt wird.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass zur Wärmezufuhr- bzw. Wärmeabfuhr der Rückseitenbereich mit einem kühl- bzw. heizbaren Körper (29) in Flächenkontakt gebracht wird.

16. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach Anspruch 1 oder einem der Ansprüche 2 bis 12, mit einer Biochip-Anordnung, wobei jeder Bio-Chip sog. Mess-Spots aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass die Biochips (1, 1a, 1b) auf einem gemeinsamen Träger (2, 2a) aus Flachmaterial mit gegenseitigem Abstand fest angeordnet sind, wobei der Träger (2, 2a) in vorgebbarem Takt weiterbewegbar ist und wobei dem Träger (2, 2a) Mittel (19) zum Zuführen der Messflüssigkeit einerseits und Mittel (34, 38) zur Durchführung der Messung andererseits zugeordnet sind.

17. Vorrichtung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Spot-Arrays (11) in einer Vertiefung angeordnet sind.

18. Vorrichtung nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass auf dem Träger (2, 2a) Daten zur Analysesteuerung und Daten über die Art und Position der Spot-Arrays (11, 11a) vorhanden sind.

19. Vorrichtung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Daten in wenigstens einem Speicherchip (44) hinterlegt sind.

18

20. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 16 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger (2, 2a) im Wesentlichen aus einem Flachmaterial gebildet ist.

5 21. Vorrichtung nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger (2, 2a) als ein flexibles Band ausgebildet ist.

10 22. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 16 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass auf dem Träger (2) elektrisch auslesbare Biochips (4) mit jeweils einem Spot-Array (11) und elektrischen Kontaktflächen (9) vorhanden sind.

15 23. Vorrichtung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass die Spot-Arrays (11) und die Kontaktflächen (9) an unterschiedlichen Seiten des Trägers (2) angeordnet sind.

20 24. Vorrichtung nach Anspruch 22 oder 23, dadurch gekennzeichnet, dass die Biochips (4) in einer elektrisch isolierenden Vergussmasse (13) eingebettet sind, wobei in der Vergussmasse (19) eine das Spot-Array (11) freigebende und eine Vertiefung bildende Ausnehmung (14) vorhanden ist.

25 25. Vorrichtung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass die die Ausnehmung (14) umfassende Oberseite (21) der Vergussmasse (13) als ebene Fläche ausgebildet ist.

30 26. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 18 bis 25, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger (2, 2a) eine sich in seiner Längsrichtung erstreckende Perforation (15) aufweist.

35

19

27. Vorrichtung nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger (2, 2a) eine beidseitige Perforation (15) und eine Breite von 36 mm aufweist.

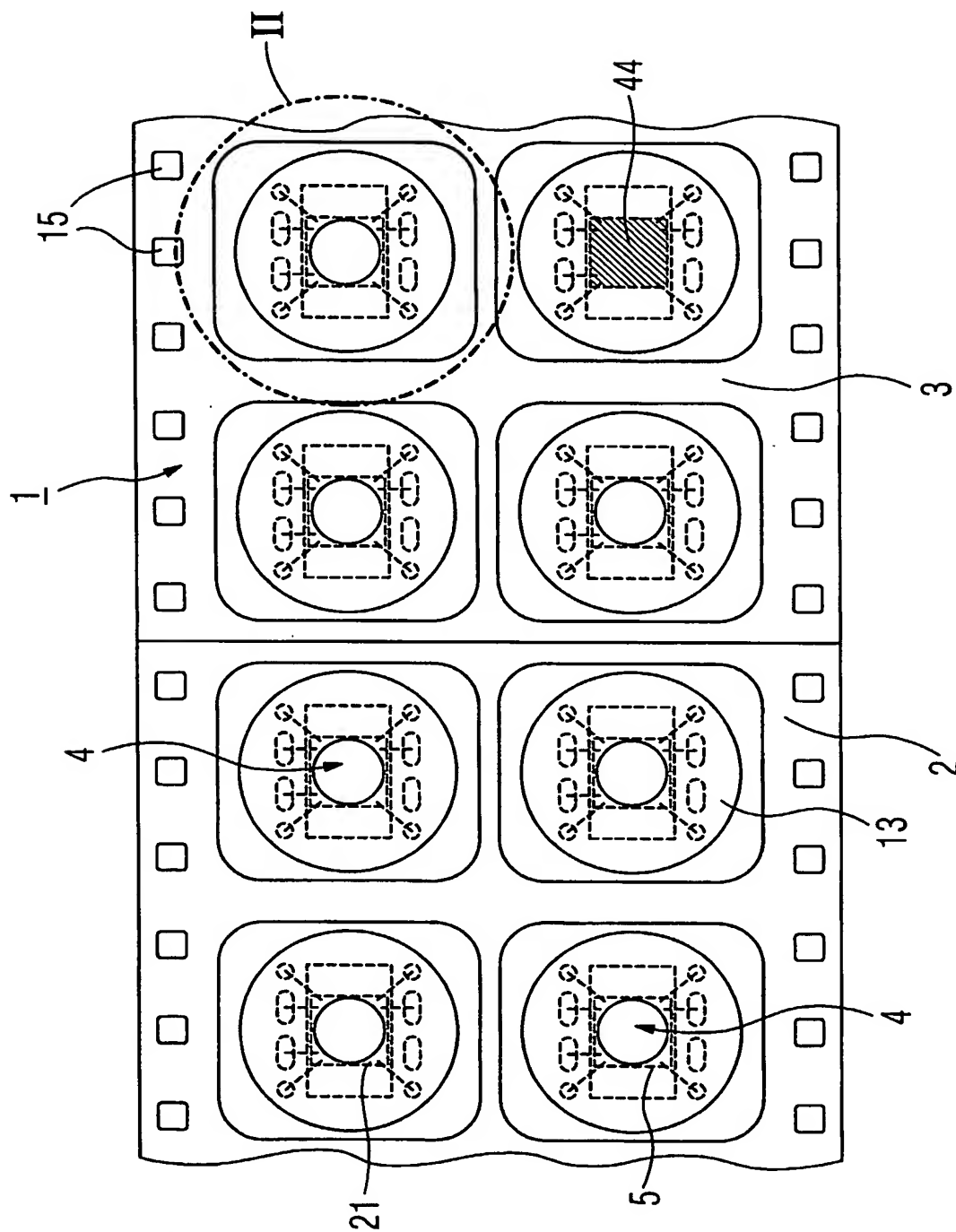


FIG 1

FIG 4

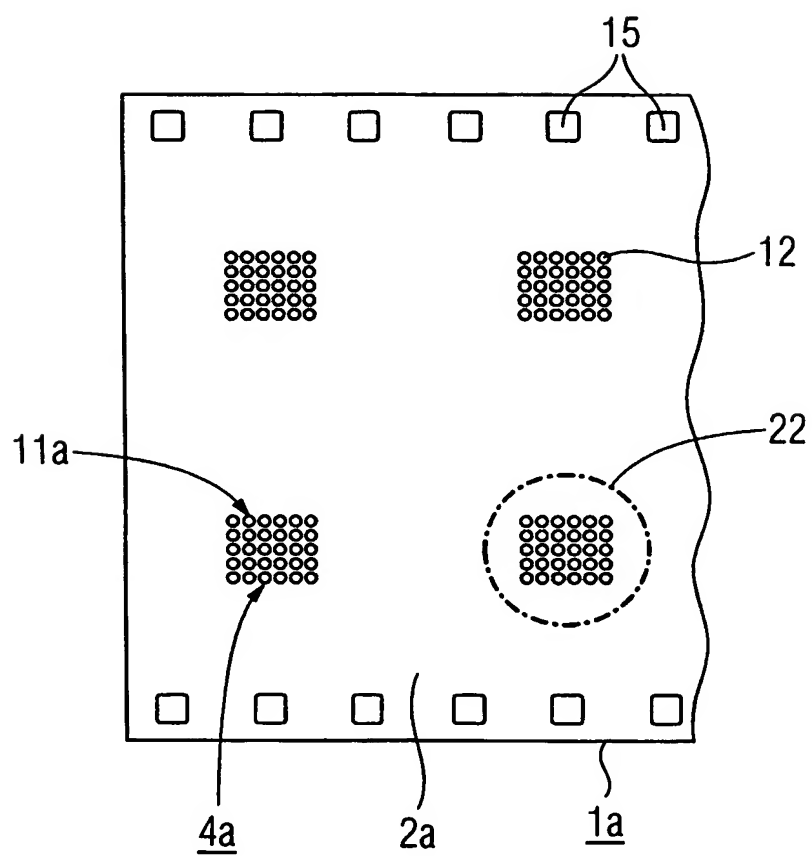
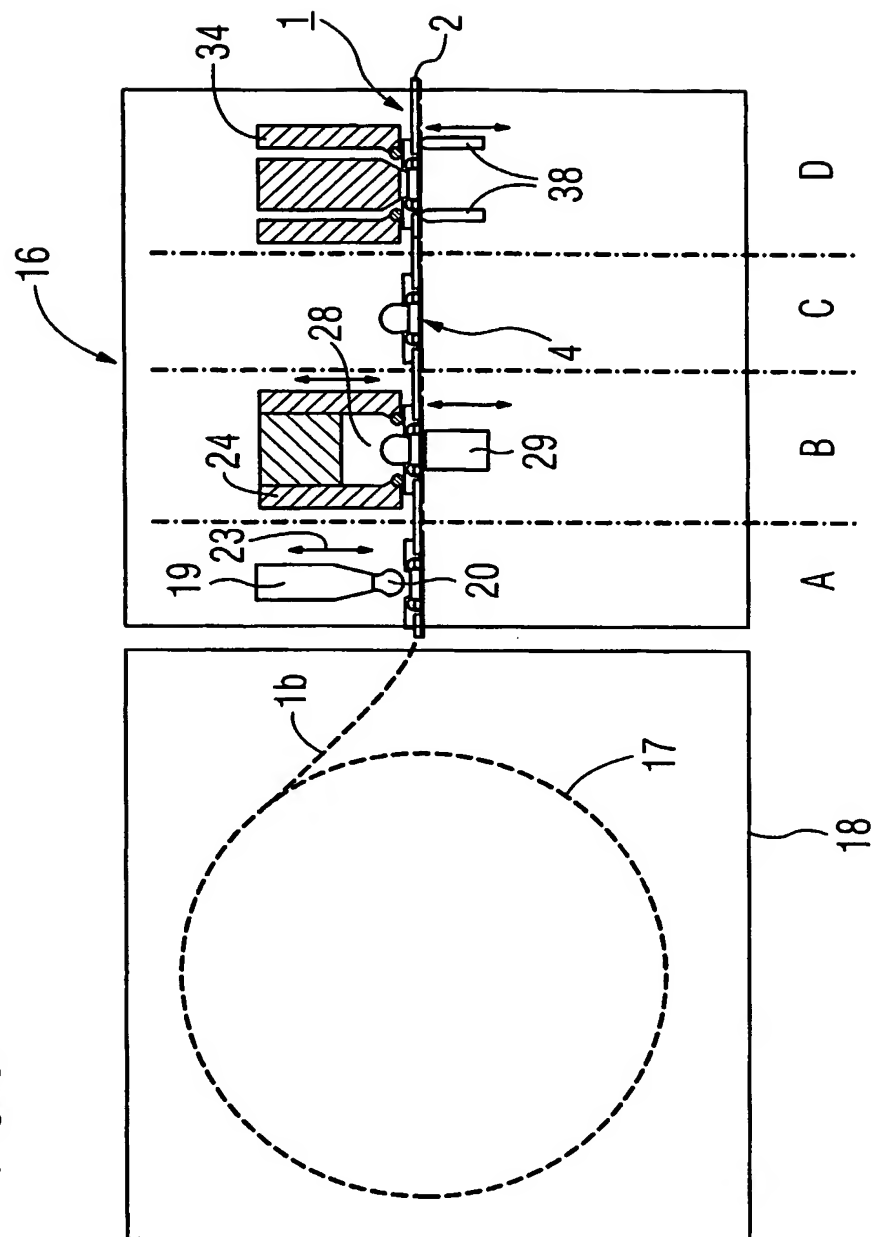


FIG 5



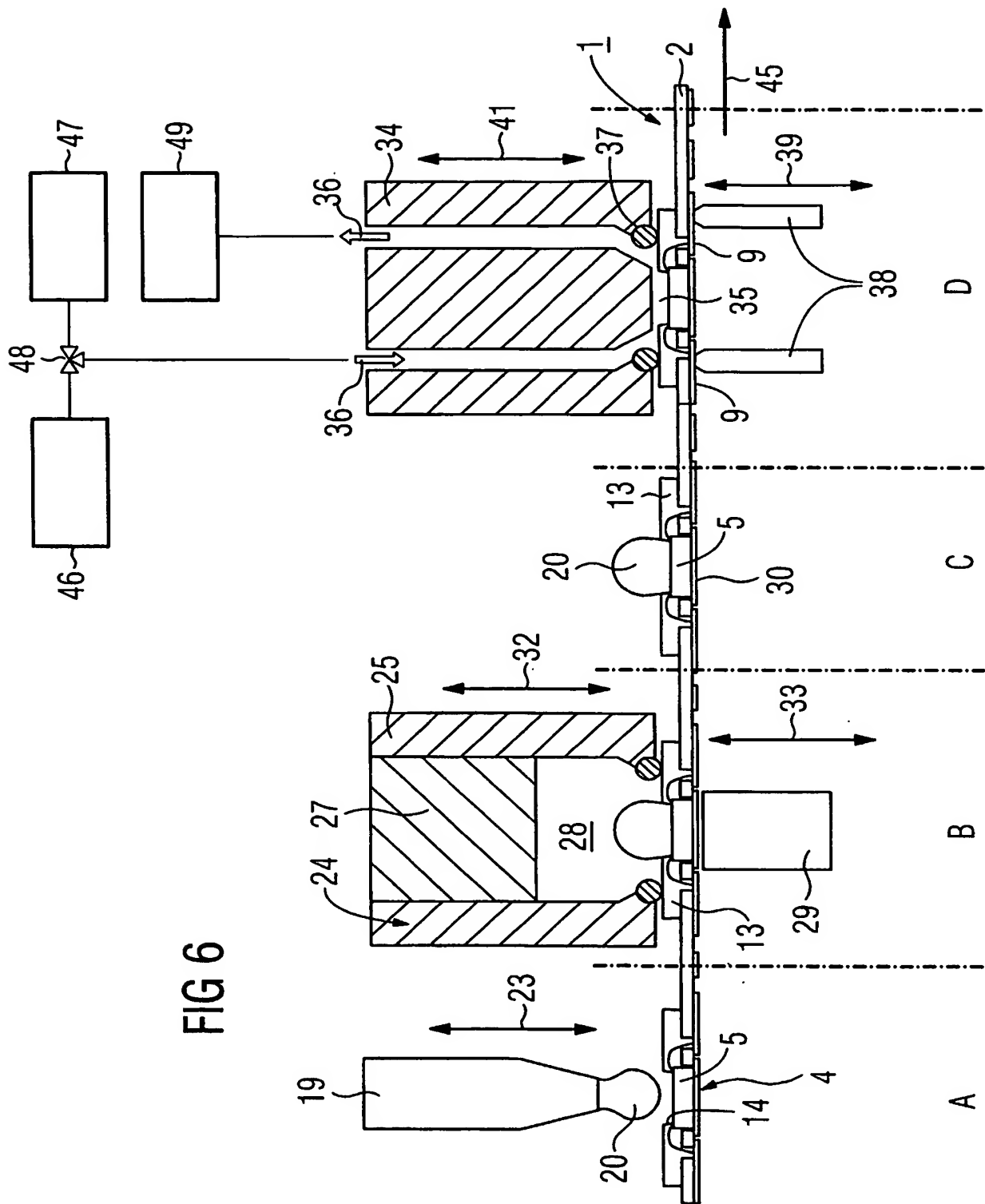


FIG 7

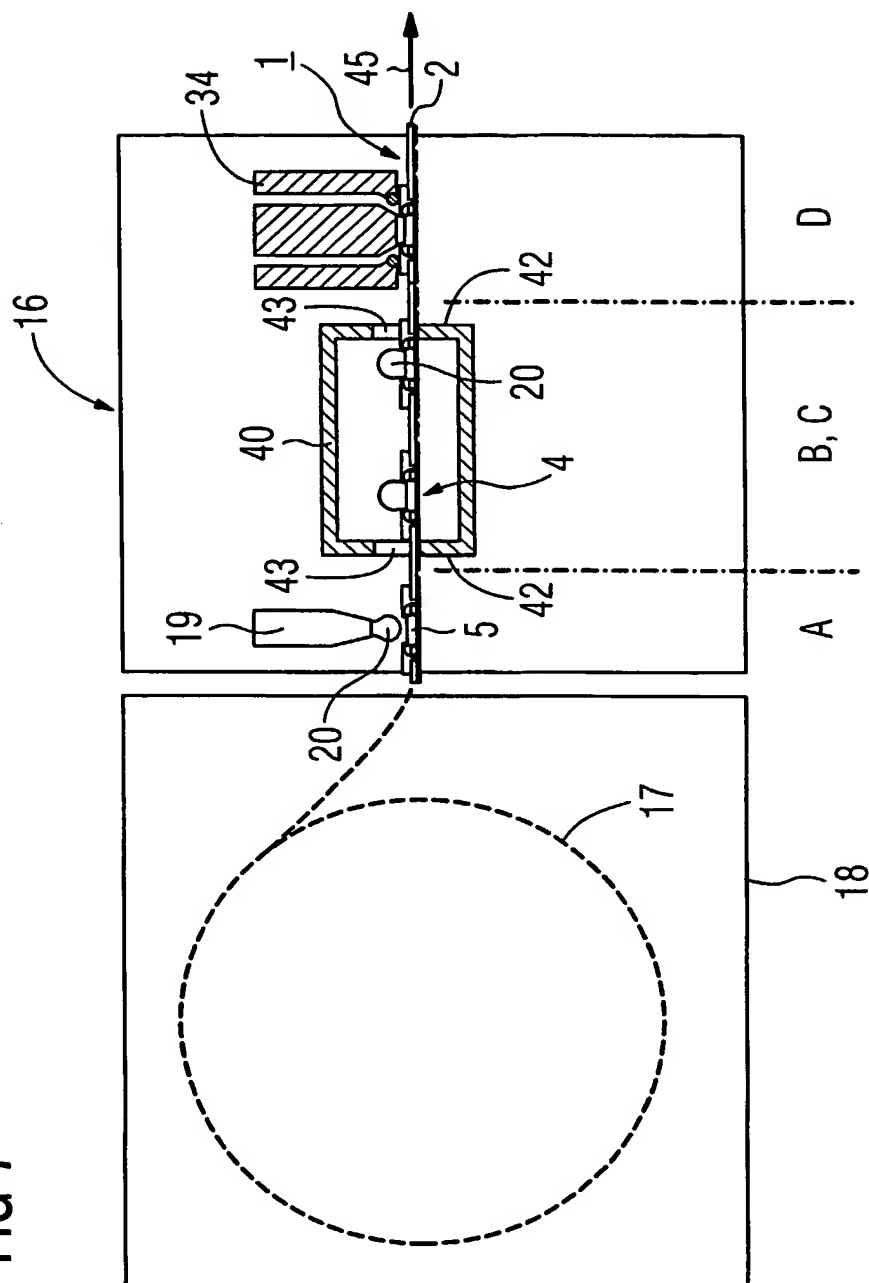


FIG 8

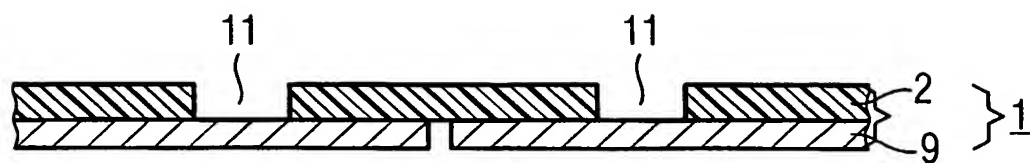
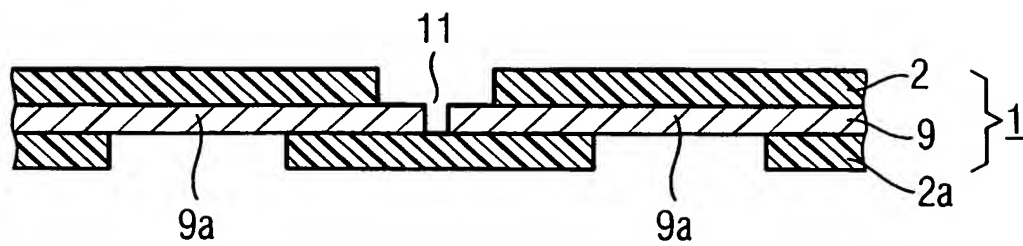


FIG 9



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/03/02444

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 G01N35/00 B01J19/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 G01N B01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, INSPEC, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 39 08 123 A (SCHULZ PETER) 20 September 1990 (1990-09-20) abstract; figures 1,2 column 3, line 6 -column 3, line 68 ---	1-4, 9-11, 16, 20, 21, 26, 27
X	US 4 071 315 A (CHATEAU GUY) 31 January 1978 (1978-01-31) abstract; figures 1,2 column 3, line 8 -column 5, line 60 column 7, line 22 -column 7, line 50 --- -/--	1-4, 9-11, 13, 16, 18, 20, 21, 26, 27

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 November 2003

Date of mailing of the international search report

26/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Runser, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/03/02444

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 526 480 A (REID GEORGE C ET AL) 1 September 1970 (1970-09-01) figures 1-3 column 5, line 72 -column 6, line 3 column 6, line 32 -column 6, line 66 ---	1,9-11, 13,16, 18,20, 21,26,27
P,A	WO 02 073153 A (SIEMENS AG ;STANZEL MANFRED (DE); WOSSLER MANFRED (DE); ZAPF JOERG) 19 September 2002 (2002-09-19) abstract; figures 1,2,5-8 page 6, line 27 -page 8, line 23 page 11, line 26 -page 17, line 15 ---	1-8, 12-19, 22-25
A	US 4 969 738 A (MANN KARLHEINZ) 13 November 1990 (1990-11-13) the whole document ---	1,16
A	DE 199 52 723 A (EPIGENOMICS AG) 10 May 2001 (2001-05-10) abstract; figures 1,2 column 3, line 19 -column 4, line 24 ---	1,16
A	WO 00 63705 A (PERKIN ELMER CORP) 26 October 2000 (2000-10-26) cited in the application the whole document -----	1,16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP03/02444

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3908123	A	20-09-1990	DE 3908123 A1 WO 9010874 A1 EP 0434773 A1	20-09-1990 20-09-1990 03-07-1991
US 4071315	A	31-01-1978	FR 2353856 A1	30-12-1977
US 3526480	A	01-09-1970	AU 452281 B2 AU 5037569 A BE 728248 A CA 950341 A2 CH 501922 A DE 1673340 A1 DE 1798423 A1 FR 1584397 A GB 1218745 A GB 1218749 A NL 6902107 A , B	12-08-1974 13-08-1970 11-08-1969 02-07-1974 15-01-1971 24-02-1972 02-08-1973 19-12-1969 13-01-1971 13-01-1971 13-08-1970
WO 02073153	A	19-09-2002	DE 10111458 A1 WO 02073153 A2	19-09-2002 19-09-2002
US 4969738	A	13-11-1990	DE 3735157 A1 AT 84621 T DE 3877497 D1 EP 0312069 A2 JP 1134262 A JP 1885875 C JP 6001277 B	03-05-1989 15-01-1993 25-02-1993 19-04-1989 26-05-1989 22-11-1994 05-01-1994
DE 19952723	A	10-05-2001	DE 19952723 A1 AU 2149201 A CA 2407652 A1 WO 0130489 A2 EP 1230014 A2	10-05-2001 08-05-2001 03-05-2001 03-05-2001 14-08-2002
WO 0063705	A	26-10-2000	US 6245297 B1 AT 225516 T AU 751309 B2 AU 4230700 A CA 2368660 A1 DE 60000539 D1 DE 60000539 T2 EP 1159622 A1 JP 2002542490 T WO 0063705 A1 US 2002041829 A1 US 2001018216 A1	12-06-2001 15-10-2002 15-08-2002 02-11-2000 26-10-2000 07-11-2002 06-03-2003 05-12-2001 10-12-2002 26-10-2000 11-04-2002 30-08-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 03/02444

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 G01N35/00 B01J19/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 G01N B01J

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, INSPEC, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 39 08 123 A (SCHULZ PETER) 20. September 1990 (1990-09-20) Zusammenfassung; Abbildungen 1,2 Spalte 3, Zeile 6 -Spalte 3, Zeile 68 ---	1-4, 9-11,16, 20,21, 26,27
X	US 4 071 315 A (CHATEAU GUY) 31. Januar 1978 (1978-01-31) Zusammenfassung; Abbildungen 1,2 Spalte 3, Zeile 8 -Spalte 5, Zeile 60 Spalte 7, Zeile 22 -Spalte 7, Zeile 50 --- -/--	1-4, 9-11,13, 16,18, 20,21, 26,27



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. November 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26/11/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Runser, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 3 526 480 A (REID GEORGE C ET AL) 1. September 1970 (1970-09-01) Abbildungen 1-3 Spalte 5, Zeile 72 -Spalte 6, Zeile 3 Spalte 6, Zeile 32 -Spalte 6, Zeile 66 ---	1,9-11, 13,16, 18,20, 21,26,27
P,A	WO 02 073153 A (SIEMENS AG ;STANZEL MANFRED (DE); WOSSLER MANFRED (DE); ZAPF JOERG) 19. September 2002 (2002-09-19) Zusammenfassung; Abbildungen 1,2,5-8 Seite 6, Zeile 27 -Seite 8, Zeile 23 Seite 11, Zeile 26 -Seite 17, Zeile 15 ---	1-8, 12-19, 22-25
A	US 4 969 738 A (MANN KARLHEINZ) 13. November 1990 (1990-11-13) das ganze Dokument ---	1,16
A	DE 199 52 723 A (EPIGENOMICS AG) 10. Mai 2001 (2001-05-10) Zusammenfassung; Abbildungen 1,2 Spalte 3, Zeile 19 -Spalte 4, Zeile 24 ---	1,16
A	WO 00 63705 A (PERKIN ELMER CORP) 26. Oktober 2000 (2000-10-26) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1,16

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die in der selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/JP03/02444

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 3908123 A	20-09-1990	DE 3908123 A1	20-09-1990
		WO 9010874 A1	20-09-1990
		EP 0434773 A1	03-07-1991
US 4071315 A	31-01-1978	FR 2353856 A1	30-12-1977
US 3526480 A	01-09-1970	AU 452281 B2	12-08-1974
		AU 5037569 A	13-08-1970
		BE 728248 A	11-08-1969
		CA 950341 A2	02-07-1974
		CH 501922 A	15-01-1971
		DE 1673340 A1	24-02-1972
		DE 1798423 A1	02-08-1973
		FR 1584397 A	19-12-1969
		GB 1218745 A	13-01-1971
		GB 1218749 A	13-01-1971
		NL 6902107 A , B	13-08-1970
WO 02073153 A	19-09-2002	DE 10111458 A1	19-09-2002
		WO 02073153 A2	19-09-2002
US 4969738 A	13-11-1990	DE 3735157 A1	03-05-1989
		AT 84621 T	15-01-1993
		DE 3877497 D1	25-02-1993
		EP 0312069 A2	19-04-1989
		JP 1134262 A	26-05-1989
		JP 1885875 C	22-11-1994
		JP 6001277 B	05-01-1994
DE 19952723 A	10-05-2001	DE 19952723 A1	10-05-2001
		AU 2149201 A	08-05-2001
		CA 2407652 A1	03-05-2001
		WO 0130489 A2	03-05-2001
		EP 1230014 A2	14-08-2002
WO 0063705 A	26-10-2000	US 6245297 B1	12-06-2001
		AT 225516 T	15-10-2002
		AU 751309 B2	15-08-2002
		AU 4230700 A	02-11-2000
		CA 2368660 A1	26-10-2000
		DE 60000539 D1	07-11-2002
		DE 60000539 T2	06-03-2003
		EP 1159622 A1	05-12-2001
		JP 2002542490 T	10-12-2002
		WO 0063705 A1	26-10-2000
		US 2002041829 A1	11-04-2002
		US 2001018216 A1	30-08-2001